

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1907

N°

403

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 17 juillet 1907, à 1 heure

PAR

André RIBIÈRE

Contribution à l'Etude

DES

ACCIDENTS PROVOQUÉS

PAR LA SCOPOLAMINE

Président : M. POUCHET, Professeur.

GAUTIER, Professeur.

Juges : MM. } GARIEL, Professeur.

André BROCA, Agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne, 1

1907

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1907

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 17 juillet 1907, à 1 heure

PAR

André RIBIÈRE

Contribution à l'Etude

DES

ACCIDENTS PROVOQUÉS PAR LA SCOPOLAMINE



*Président : M. POUCHET, Professeur.
GAUTIER, Professeur.*

*Juges : MM. GARIEL, Professeur.
André BROCA, Agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne, 1

1907

FACULTÉ DE MEDECINE, DE PARIS

Doyen.....
Professeurs.....

M DEBOVE.
MM

Anatomie.....
Physiologie.....
Physique médicale.....
Chimie organique et chimie minérale.....
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....
Pathologie et thérapeutique générales.....
Pathologie médicale.....
Pathologie chirurgicale.....
Anatomie pathologique.....
Histologie.....
Opérations et appareils.....
Pharmacologie et matière médicale.....
Thérapeutique.....
Hygiène.....
Médecine légale.....
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
Pathologie expérimentale et comparée.....

CH. RICHEL
GARIEL
GAUTIER
BLANCHARD
BOUCHARD
HUTINEL
BRISAUD
LANNELONGUE
CORNIL

SEGOND.
POUCHET
GILBERT.
CHANTEMESSE
THOINOT.
DEJERINE.
ROGER.

Clinique médicale.....

HAYEM.
DIEULAFOY
DEBOVE.
LANDOUZY.

Maladies des Enfants.....
Clinique de pathol. mentale et des malad. de l'encéphale.....
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
Clinique des maladies du système nerveux.....

GRANCHER
JOFFROY
GAUCHER
RAYMOND.

Clinique chirurgicale.....

LE DENTU
TERRIER
BERGER.
RECLUS.
DE LAPERSONNE
ALBARRAN.
PINARD.

Clinique ophtalmologique.....
Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
Clinique chirurgicale infantile.....
Clinique thérapeutique.....

POZZI.
KIRMISSON
Albert ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM
AUVRAY.
BALTHAZARD.
BRANCA
BEZANÇON.
BRINDEAU.
BROCA André
CARNOT
CLAUDE
CUNKO.
DEMELIN.

MM
DESGREZ.
DUPRE
DUVAL.
FAURE
GOSSET.
GOUGET
JEANSELMF.
LABBE.
LANGLOIS.
LAUNOIS.

MM
LEGRY.
LEGUEL
LEPAGE
MACAIGNE.
MAILLARD.
MARION.
MAUCLAIRE.
MERY.
MORESTIN.
POTOCKI.

MM
PROUST.
RENON.
RICHAUD
RIEFFEL (chef des
Travaux anatomiques.
TEISSIER.
THIROLOIX
VAQUEZ.
WALLICH.

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.

A MES SOEURS

A MES PARENTS

A MES AMIS

Sur le point de terminer nos études médicales, nous tenons à adresser nos remerciements les plus sincères à tous ceux qui furent pour nous des maîtres bienveillants et dévoués.

A mes maîtres de l'hôpital de Limoges MM. CHEINEUX et RAYMOND, qui nous guidèrent dans l'étude de la Chirurgie. MM. CUBERTAFOU et BOURGUIGNON qui nous apprirent les premières notions de l'auscultation.

A mes maîtres des hôpitaux de Paris, MM. les Docteurs LANDOUZY, BAR et MERY.

Nous remercions d'une façon toute particulière M. le Docteur CHEVALIER, chef des travaux pratiques de Pharmacologie de la faculté de Paris, qui a bien voulu nous guider dans nos recherches et nous aider de ses conseils.

Nous prions M. le Professeur POUCHET qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, d'agréer l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Membre de l'Académie de médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur.

*Nous le remercions du
grand honneur qu'il nous
fait aujourd'hui en accep-
tant la présidence de cette
thèse.*

INTRODUCTION

Les nombreux inconvénients qui s'attachent à l'emploi de l'anesthésie par le chloroforme : difficulté de produire la narcose et d'obtenir le réveil, vomissements d'une part, et de l'autre dangers de syncopes primitives mortelles ont suscité de tous temps des recherches nombreuses à l'effet de découvrir un mode d'anesthésie qui fût exempt de ces inconvénients et surtout de tous ces dangers. L'éther qui, pour certains chirurgiens doit être placé très au-dessus du chloroforme, offre lui aussi des inconvénients qui le rendent à peu près l'équivalent de l'agent qu'il prétendait remplacer. Les autres anesthésiques par inhalation sont dans le même cas, outre qu'ils ne peuvent guère être employés que dans des opérations de peu de durée.

L'attention s'est alors portée sur des agents connus depuis de longues années par leur action anesthésique locale remarquable, et c'est aux alcaloïdes que l'on a demandé le narcotique sûr et sans dangers que l'on recherchait. La rachicocaïnisation est le type de ces méthodes d'anesthésie. Nous ne faisons que la signaler, étant donné les contre-indications et les inconvénients qu'elle présente elle aussi, et nous arrivons ainsi à la dernière venue de ces méthodes, celle qui a pour agent actif la scopolamine.

Les résultats très encourageants qu'avaient obtenus avec ce produit les premiers expérimentateurs, les statistiques déjà considérables que nous possédons sur les cas d'anesthésie par cet alcaloïde, les éloges des uns, puis les critiques qui leur ont été opposées, nous ont paru dignes d'être réunis et mis en regard les uns des autres, afin que de leur étude comparative, et de l'étude des modes d'action de la substance elle-même, on pût tirer des conclusions utiles, conduisant soit à l'adoption, soit au rejet de cet alcaloïde au point de vue de l'anesthésie générale en chirurgie ou en obstétrique, soit enfin à une modification dans les indications et l'emploi de cet agent d'anesthésie.

Ce travail comprendra donc deux grandes divisions : Dans la première nous étudierons la nature et le mode d'action de l'alcaloïde, dans la seconde, nous passerons successivement en revue l'historique de son emploi en anesthésie générale, et la technique de la narcose au moyen de la scopolamine, puis nous indiquerons les dangers que peut déterminer l'injection du bromohydrate de scopolamine et nous montrerons que les doses employées par les chirurgiens, doses qui ont du reste déterminé des accidents mortels, sont beaucoup trop fortes et de beaucoup supérieures à celles utilisées à l'intérieur par les thérapeutes.

En définitive, notre intention est de mettre en garde contre une telle méthode, car les dangers qu'elle fait courir aux malades sont hors de proportion avec les avantages qu'elle présente, et la scopolamine ne procure pas de résultats réellement supérieurs à ceux de l'atropine beaucoup plus maniable.

CHAPITRE PREMIER

La scopolamine encore appelée hyoscine est un alcaloïde voisin de l'atropine que l'on a retiré de la jusquiame, des diverses duboisia et surtout de la *scopolia atropoïdes*. Elle a pour formule théorique $C^{17}H^{21}AzO^6$, c'est le tropate de scopoline, elle constitue l'un des termes des scopoléines de MERCK (1), parallèles à la série des tropéines à laquelle appartient l'atropine.

En 1880, LADENBURG trouva l'*hyoscine* dans les eaux mères de la préparation de l'hyoseyamine provenant de la jusquiame. Il la dédoubla sous l'action de l'eau de baryte en acide tropique et en une base, qu'il prit à tort pour un isomère de la tropine et nomma pseudotropine.

SCHMIDT en 1890 (2), isola des *scopolia japonica* et *atropoïdes* un alcaloïde qu'il appela scopolamine. Bientôt après il put l'identifier avec l'hyoscine de LADENBURG et O. HESSE (3) confirma l'identité des deux corps; et il existerait réellement dans le bromhydrate de scopolamine du commerce préparé soit avec les racines de *scopolia*,

(1) *Journal f. Praktische Chemie*, LXIV, 565.

(2) *Archiv der Pharmazie*, CCXXVIII, 139.

(3) *Archiv der Pharmazie*, CCCXXII, 207.

soit avec les semences de *l'hyoscyamus niger* deux alcaloïdes distincts : l'un serait l'hyoscine de LADENBURG l'autre l'atroschine isomère de l'hyoscine. SCHMIDT lui répondit qu'il n'était jamais parvenu à isoler des racines de scopolia aucun alcaloïde répondant à la formule $C^{17}H^{25}AzO^3$ proposée par O. HESSE comme formule de l'hyoscine et de son isomère l'atroschine. Depuis ces travaux, la question loin de s'éclaircir s'est encore obscurcie. Nous croyons avec SCHMIDT à l'existence de la scopolamine comme entité chimique, et l'on ne saurait nier d'une façon absolue l'existence de l'hyoscine que HOCHER et REICHARDT (1) ont obtenu comme produit de décomposition de l'hyoscyamine. Mais il y a loin de là à conclure à la présence de ces corps à l'état de combinaison dans les diverses plantes signalées plus haut, et tout au moins en ce qui concerne l'hyoscine, ce corps nous paraît être très probablement un produit de dédoublement d'un alcaloïde primitif, dédoublement s'effectuant pendant l'extraction chimique.

J. REGNAULD a bien attiré l'attention sur ces faits et a montré que les alcaloïdes qui ont été retirés de la belladone, de la jusquiame, du datura, des duboisia, des scopolia et que l'on a appelés atropine, hyoscyamine, datarine, duboisine, scopolamine, ne représentaient pas toujours des entités chimiques, mais des mélanges en proportions plus ou moins définies de différentes substances.

En tenant compte de l'action physiologique, de la composition chimique et des réactions fournies par l'hyoscyamine, ce même auteur arriva à constater que cet alcaloïde

(1) *Liebig's. Annalen der Chemie*, CLVII, 98.

présente les analogies les plus étroites avec l'atropine, et il proposa de substituer à ce nom d'hyoscyamine celui de d'atropidine qui fait mieux voir quels liens de parenté unissent ces deux corps isomères (1).

La plupart des produits commerciaux désignés sous le nom de bromhydrate de scopolamine ne sont en définitive que des mélanges en proportions variables de ces deux composés encore peu connus, et les propriétés chimiques pas plus que les propriétés physiologiques de ces produits alcaloïdiques présentés comme scopolamine ne sont encore nettement et irrévocablement fixés.

Comme le dit M. le professeur POUCHET (2), tant qu'on n'aura pas réalisé la synthèse de la scopolamine comme celle de l'atropine, la question restera irrésolue et sujette à caution.

A l'heure actuelle, il paraît extrêmement dangereux d'utiliser pour la thérapeutique des produits dont l'activité pharmacodynamique est sujette à des variations aussi considérables que celles que l'expérimentation permet de mettre en évidence, et, du reste, les accidents inexplicables qui se produisent tous les jours doivent nous mettre en garde contre l'emploi de cette substance.

Le professeur A. ROBIN, qui l'emploie assez souvent, se plaint de la différence d'activité thérapeutique énorme qu'il a rencontrée avec des produits sous marque, de différentes provenances et est obligé d'essayer leur activité chaque fois qu'il change de produits.

(1) Pouchet. *Précis de pharmacologie*.

(2) Pouchet. *Précis de pharmacologie*.

De plus dans le commerce on désigne sous le nom d'hyoscine, la scopolamine provenant des semences de jusquiame et cette substance paraît être d'activité différente de celle de la scopolamine retirée des racines de *scopolia*. Enfin, GADAMER (1) a montré que cette dernière peut se présenter avec une ou deux molécules d'eau de cristallisation. La première $C^{17}H^{21}AZO^4 + H^2O$ est la scopolamine inactive, la seconde $C^{17}H^{21}AZO^4 + 2H^2O$ est l'atropine.

Il n'est pas étonnant, qu'avec une telle multiplicité de produits encore incomplètement connus, on arrive à avoir des résultats différents et comme activité et comme toxicité. La scopolamine est un tropate de scopoline, la théorie lui attribue donc comme point de départ la scopoline.

Cette *scopoline* de formule $C^8H^{13}AzO^2$ (appelée aussi pseudotropine ou oxytropine) est mal connue ; on sait qu'elle est isomère, ou même peut-être identique avec une des bases aldoliques de WURTZ. Cette base combinée à l'acide tropique fournirait après déshydratation du produit de combinaison un alcaloïde $C^{17}H^{21}AzO^4$ qui serait la véritable scopolamine ; et de même la combinaison de cette scopoline avec l'acide atropique fournirait l'alcaloïde $C^{17}H^{19}AzO^3$ jouant par rapport à la scopolamine, le rôle de l'atropine vis-à-vis de la tropine. Ces alcaloïdes existent dans les solanées employées pour l'extraction de la scopolamine à côté de cette dernière et sont difficilement séparables.

De plus, il faut prévoir comme pour l'atropine un assez

(1) Gadamer. *Archiv. der pharmazie*, CCLXXXVI, 33.

grand nombre d'isomères mal connus. Sans même s'inquiéter des isomères que pourrait fournir la scopoline, on peut prévoir trois isomères de l'acide $C^9H^{10}O^3$ (acides : tropique, atrolactique, phenyllactique) et trois isomères de l'acide $C^9H^8O^3$ (acides : atropique, isotropique, cinnamique ou phenyllacrylique) et c'est parmi ces isomères qu'il faut certainement ranger l'hyoscine et l'atros-cine.

Etant donnée la variabilité d'activité de ces divers produits, il est à peu près certain que les accidents mortels relevés à la suite de l'administration de doses pourtant très faibles de scopolamine tiennent à l'existence de ces isomères dans les produits utilisés (1) (Pouchet).

La scopolamine se présente en cristaux prismatiques fusibles à 59° , assez solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, elle est lévogyre.

Les solutions sont alcalines et les sels cristallisent avec facilité. Les principaux sels de scopolamine sont : le bromhydrate, le chlorhydrate, le picrate et le chloraurate. Le bromhydrate est le sel le plus employé ; il est souvent impur et renferme à la fois de la scopolamine inactive et de l'atros-cine. Les travaux de GADAMER ont montré l'instabilité de ce composé. Il a constaté que l'atros-cine abandonnée à l'air au-dessus de 20° se transforme, en partie, en scopolamine inactive et que cette dernière a été retirée par O. HESSE du bromhydrate du commerce.

(1) Pouchet. *Précis de pharmacologie*.

Le bromhydrate de scopolamine cristallise en tablettes ortho-rhomboïdiques efflorescentes. Il fond après dessiccation à 189-191°.

Sa formule est $C^{17}H^{21}AzO^4HB^2 + 3H^2O$.

CHAPITRE II

Action physiologique de la scopolamine.

Ce fut RACHLMANN (1) de Dorpat, qui employa le premier la scopolamine dans le domaine de l'oculistique. Pour lui c'était le plus puissant mydriatique connu, cinq fois plus puissant que l'atropine et ne déterminant pas les effets secondaires qui sont propres à cet alcaloïde. Ces résultats furent confirmés par ILLIG (2) et GUTTMANN (3) dans leurs expériences cliniques. Ce dernier auteur nie l'identité physiologique de l'hyoscine et de la scopolamine et considère le premier de ces alcaloïdes comme beaucoup plus dangereux. E. ROTISLAW trouve également que c'est un mydriatique puissant, de plus, il indique les propriétés hypnagogues de cet alcaloïde. Ce dernier fait est confirmé par OLDEROGGUE (4) et YOURMANN (5) qui la considèrent comme un excellent hypnagogue. Bref, la scopolamine fut rapidement employée par un grand nombre d'oculistes et beaucoup de chirurgiens eux-mêmes utilisent ses propriétés hypno-

(1) *Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde*, fév. 1893.

(2) *Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde*, 1893, 511.

(3) *Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde*, 1893, 114.

(4) *Médecine Moderne*, 1896, 8 févr.

(5) *Médecine Moderne*, 1896, 8 fév.

tiques pour déterminer la narcose conjointement avec le chloroforme.

Cependant, cette réputation rapidement acquise n'avait pas pour elle la censure de la pharmacologie et de la physiologie expérimentale. On pourrait citer tout au plus les travaux forts incomplets de R. KOBERT (1) et de E. ROTISLAW (2), puis l'étude plus sérieuse de DE STELLA (3) et enfin plus près de nous, celles de KOCHMANN et de PARISOT (4). Pour KOBERT, l'action de la scopolamine est très analogue à celle de l'atropine. Chez l'homme, cet alcaloïde déterminerait un ralentissement du pouls, l'atropine une accélération. L'atropine avec de fortes doses amène, chez l'homme, une excitation centrale pouvant aller jusqu'au délire, la scopolamine détermine, au contraire, une dépression cérébrale. Les études sur le cerveau du chien mis à nu lui ont montré que la scopolamine provoquait une diminution de l'excitabilité, tandis que l'atropine augmentait, au contraire, cette excitabilité.

D'après KOBERT, l'action de la scopolamine et de l'hyoscine serait identique, mais la scopolamine serait plus active que l'hyoscine. E. ROTISLAW de son étude de la scopolamine sur la grenouille fournit les conclusions suivantes :

Il faut pour amener chez la grenouille des phénomènes généraux des doses infiniment plus fortes que chez

(1) *Lehrbuch der Intoxicationen.*

(2) *Dissertation Dorpat, 1895.*

(3) *Archives internationales de Pharmacologie et de Thérapie*, III, 373.

(4) *Journal de Physiologie et de pathologie générale*, 1906, III, 823.

l'homme. Ces phénomènes sont la paralysie des mouvements volontaires et l'abolition des reflexes. Il ne détermine pas la dose mortelle. Le rythme du cœur ne subit des altérations que sous l'influence de doses atteignant $1/1000$ du poids de l'animal. Les muscles striés ne subissent pas l'influence de la scopolamine. Les expériences qu'il fit chez les animaux à sang chaud lui ont également démontré que la scopolamine déterminait chez eux des troubles moteurs dans les membres, de la paralysie des appareils modérateurs du cœur, des variations de la pression sanguine, de la mydriase.

Pour lui, l'hyoscine ne serait qu'une scopolamine impure, dont l'action sur l'homme s'éloignerait beaucoup de celle de la scopolamine.

Les recherches ultérieures de DE STELLA et celles de PARISOT, faites avec des produits aussi purs que possible, ont fourni des résultats physiologiques assez différents des précédents; mais, nous le répétons, quelle que soit la valeur des résultats, nous ne pourrions avoir une certitude absolue de l'action de la scopolamine que lorsque les scopolamines commerciales purifiées pourront être comparées et identifiées avec une scopolamine de synthèse.

§ I. — ABSORPTION. ÉLIMINATION.

Comme l'atropine, la scopolamine s'absorbe rapidement par toutes les voies. Son élimination est rapide et se fait en grande partie par le rein. DE STELLA a montré qu'elle

n'était pas éliminée par la bile, au moins pas sous une forme active, et que le rôle du foie dans la neutralisation ou la destruction de la scopolamine était nul ou du moins toujours très limité.

La disparition rapide des symptômes d'empoisonnement est due à l'élimination extrêmement rapide de ce poison par le rein, surtout chez les herbivores.

Tous les animaux intoxiqués par la scopolamine, comme du reste par les alcaloïdes voisins (atropine, hyoscine) présentent plus ou moins rapidement et avec plus ou moins d'intensité des lésions du rein.

Les lapins sont particulièrement sensibles et présentent facilement de l'albuminurie. DE STELLA, qui a fait une étude très précise de ces lésions rénales, a constaté des altérations des corpuscules de Malpighi et des épithéliums des tubes urinifères. Dans le corpuscule, la capsule de Bowmann est fortement distendue par un transsudat pathologique hyalin, amorphe. Les cellules ne sont que peu altérées. Les vaisseaux afférents et efférents sont fortement distendus et décèlent une stase manifeste au sein du glomérule vasculaire.

Les cellules des tubes urinifères, surtout celles des tubes contournés, sont fortement gonflées et peuvent parfois obstruer entièrement la lumière du canal; leur protoplasma est finement granuleux. Ils sont ultérieurement rapidement atteints de dégénérescence grasseuse. Il existe des parties du rein où il ne persiste plus aucun élément normal.

Il est certain que ces dégénérescences sont sous la dépendance directe du toxique, mais il faut également faire

la part de la stase veineuse déterminant une congestion rénale intense.

En raison de ces différents faits, il est facile de comprendre l'albuminurie qui accompagne tout empoisonnement aigu un peu intense par les alcaloïdes des solanées.

De plus, il faut se souvenir que ces alcaloïdes sont également contre-indiqués dans toute affection rénale, et que lorsqu'on sera obligé de les prescrire à dose un peu forte, ou pendant plusieurs jours consécutifs, il sera indispensable d'analyser fréquemment les urines du malade.

§ II. — ACTION GÉNÉRALE.

Chez les animaux à sang froid, chez les grenouilles en particulier, la scopolamine détermine d'abord de l'agitation et de l'hyperexcitabilité réflexe, puis de la torpeur, de la diminution de l'excitabilité, de la paresse des mouvements, puis plus tard, de nouveau de l'augmentation de l'excitabilité réflexe pouvant déterminer des contractions tétaniques spontanées; enfin, à cette période succède de la diminution progressive de l'excitabilité, puis, finalement, de la paralysie.

Les doses minimales et les doses toxiques mortelles sont plus faibles quand la grenouille nage librement dans l'eau par suite des altérations du sang déterminées par la scopolamine et diminuant l'hématose de l'animal. Avec la scopolamine, l'intoxication évolue rapidement et un empoi-

sonnement profond avec cet alcaloïde ne laisse plus de traces après douze heures, tandis qu'on peut voir des grenouilles paralysées pendant trois jours avec l'atropine.

La dose mortelle pour la scopolamine est de $1/200$ du poids de l'animal ; pour l'atropine, elle est de $1/4.500$ d'après DE STELLA. Chez les animaux à sang chaud, chez le chien, les phénomènes toxiques se manifestent dix minutes après l'injection. L'animal est agité, la démarche devient hésitante. Après quinze minutes, elle est manifestement titubante, les extrémités postérieures sont surtout touchées. On dirait une abolition du sens musculaire ; le chien trébuche et n'évite plus les obstacles. L'animal devient stupide ; les pupilles sont fortement dilatées, la respiration n'est pas influencée. Toute sécrétion salivaire est tarie ; l'animal ne dort pas, il se couche fréquemment mais se relève aussitôt pour se traîner plus loin.

Tous ces phénomènes disparaissent progressivement au bout de vingt-quatre heures environ, avec une dose faible (66 milligrammes par kilogramme, DE STELLA). Avec une dose toxique, on voit, de plus, la respiration s'accélérer fortement puis se ralentir au bout de quelque temps. Après vingt minutes, les membres sont complètement paralysés. la respiration est lente et laborieuse. Au bout d'environ une demi-heure, la respiration s'arrête et le chien meurt ; le cœur continue à battre très ralenti. La mort se produit sans convulsions. Une dose de 66 miligrammes de scopolamine par kilogramme est mortelle pour le chien.

Le lapin résiste à des doses colossales de scopolamine, à plus de un gramme par kilogramme, mais il présente de l'albuminurie.

§ III. — ACTION SUR LE CŒUR ET LA CIRCULATION.

Chez la grenouille, il faut employer des doses relativement fortes de scopolamine pour voir se manifester une modification du rythme du cœur; même lorsqu'il y a déjà paralysie des muscles moteurs, le muscle cardiaque n'est pas paralysé et, dans tous les cas, les modifications des battements cardiaques durent beaucoup moins que les phénomènes paralytiques.

Il ne se produit jamais d'accélération cardiaque, bien que les extrémités du pneumogastrique soient paralysées parce que, chez la grenouille, le tonus du nerf vague est nul.

On constate toujours, d'abord, du ralentissement diastolique des battements cardiaques, avec affaiblissement marqué de la systole, puis des irrégularités très variées et persistant jusqu'à la mort par paralysie cardiaque.

Avec des doses rapidement mortelles, le cœur est tué avant que les phénomènes de paralysie des plaques motrices puissent se manifester: c'est pour cette raison que divers auteurs ont nié l'action paralysante de la scopolamine et de l'atropine sur les muscles striés.

L'atropine a un effet beaucoup plus toxique sur le cœur que la scopolamine. Il faut une dose de 1/1.000 du poids de l'animal pour déterminer avec cette dernière des modifications passagères du rythme cardiaque. Avec l'atropine, il

suffit d'une dose de 1/5.000 du poids de l'animal pour déprimer très fortement le cœur alors qu'il ne se produit qu'une légère parésie musculaire. Cet alcaloïde peut amener l'arrêt du cœur sans paralyser les plaques motrices.

La scopolamine, grâce à son action paralysante sur le vague, ramène les pulsations cardiaques arrêtées par l'action excitante de la muscarine sur le centre d'arrêt du cœur.

Pour contrebalancer l'action de la muscarine, il n'est pas nécessaire d'employer des doses de scopolamine suffisantes pour exercer une action paralysante, soit sur le muscle du cœur, soit sur le système ganglionnaire, et la scopolamine peut ramener le rythme du cœur à la normale, ce qui ne se produit jamais avec l'atropine en raison de son action toxique pour cet organe.

A doses fortes, la scopolamine devient certainement un poison du cœur, mais toujours moindre que l'atropine.

Chez les animaux à sang chaud, l'injection d'une petite dose de scopolamine détermine une accélération des battements cardiaques et une élévation de la pression sanguine par paralysie des terminaisons des nerfs modérateurs du cœur. Cette accélération va en augmentant avec la dose injectée, à la condition que l'on n'emploie pas une dose suffisante pour produire une paralysie complète des terminaisons du vague.

Avec de fortes doses, la pression sanguine descend notablement, bien avant que le cœur ne commence à se ralentir : elle est déterminée surtout par une vaso-dilatation abdominale intense par paralysie périphérique du splanchnique.

La dose toxique qui paralyse les terminaisons du vague est, pour le chien, d'après DE STELLA, de 0.4 milligrammes par kilogramme d'animal.

La scopolamine est un poison du cœur-moins énergique que l'atropine, mais cependant fort actif sur cet organe et DE STELLA a pu constater qu'à la suite d'une intoxication aiguë on pouvait déjà, au bout de vingt-quatre heures, remarquer de la dégénérescence granulo-graisseuse du muscle cardiaque.

D'autre part, la scopolamine, mais surtout l'atropine ont une action nocive très prononcée sur les globules rouges.

Chez les animaux à sang froid, DE STELLA, à la suite d'une intoxication aiguë, a pu trouver les globules envahis par des vacuoles plus ou moins grandes analogues à celles signalées par R. HEINTZ (1), à la suite d'intoxication aiguë par le chlorure d'ammonium et la phénylhydrazine. Il s'agit là d'une formation pathologique au sein même du globule, se séparant au bout de quelque temps du globule mère et nageant dans le plasma sanguin où on le retrouve.

Les vacuoles ayant crevé à la périphérie du globule, finissent par lui donner un aspect épineux. Le cas se produit surtout tardivement et en même temps on peut constater des lésions du noyau qui perd ses contours nets et sa structure finement granuleuse pour devenir amorphe, homogène, épineux lui-même.

(1) *Virchow's Archiv.* 1890. 122.

§ IV. — ACTION SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE.

Chez la grenouille, depuis la dose de un milligramme, on peut voir se manifester de l'accélération respiratoire. Chez les animaux à sang chaud, des doses un peu plus fortes accélèrent sensiblement la respiration ; à doses très fortes, la respiration est, au contraire, ralentie.

Une accélération semblable est déterminée par de petites doses d'atropine (BINZ et HEUBACH) (1). Durant cette accélération, l'excitation du bout central du pneumogastrique provoque un arrêt facile en inspiration. Il semble que la scopolamine commence par exciter le centre respiratoire et que cette excitation porte tout spécialement sur le centre inspiratoire.

Chez les animaux morphinisés où la respiration est sensiblement ralentie, il faut administrer de fortes doses de scopolamine pour provoquer l'accélération des mouvements respiratoires. Il y aurait, entre la morphine qui paralyse le centre respiratoire et la scopolamine qui l'excite, un antagonisme analogue à celui signalé par LEVISSON entre l'atropine et la morphine.

L'animal meurt toujours par arrêt de la respiration, alors que le cœur bat encore.

(1) D'après Nothnagel et Rosbach. *Lehrbuch der Pharmacologie*.

§ V. — ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX
ET MUSCULAIRE.

PARIZOT a pu voir, contrairement à DE STELLA, qui employait des doses trop fortes de scopolamine, se produire, d'abord chez les animaux à sang froid, une première période, pendant laquelle la sensibilité et la motricité diminuent, ainsi que l'excitabilité réflexe, puis, ultérieurement, la torpeur de l'animal disparaît et l'excitabilité revient progressivement, puis augmente et bientôt l'animal présente une réelle augmentation de l'excitabilité réflexe avec production de contractures télaniques spontanées, puis de nouveau, on voit se manifester, si les doses sont suffisantes, une diminution progressive de cette hyperexcitabilité qui fait bientôt place à de la paralysie vraie avec abolition des réflexes.

DE STELLA a constaté que, chez le chien, avec un milligramme de scopolamine par kilogramme, on pouvait constater une perte rapide de l'excitabilité du cerveau et ce phénomène est en concordance absolue avec la somnolence, l'ivresse, l'incertitude de la marche, le sentiment de vide dans le cerveau qui s'obscurcit aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Il existe donc une sorte de parésie des centres psycho-moteurs et psycho-sensoriels légère et transitoire qui explique les propriétés calmantes et hypnotiques de la scopolamine.

C'est seulement sous l'influence des dures toxiques que l'on voit apparaître l'hyperexcitabilité signalée par PARIZOT et

se traduisant, parfois, par des phénomènes convulsifs. Les expériences ont montré qu'il s'agissait ici d'une hyperexcitabilité d'origine centrale, mais que, cependant, à cette action centrale s'ajoute toujours de l'hyperexcitabilité d'origine périphérique, due sans doute à l'action du poison sur les appareils terminaux. C'est cette dernière influence sur les appareils terminaux qui devient prédominante aux phases ultérieures de l'intoxication, et à l'action excitante succède une action paralysante véritable faisant suite à l'hyperexcitabilité.

Cette paralysie de l'appareil périphérique peut à elle seule expliquer la perte de la réflectivité de la troisième période, l'excitation nerveuse étant arrivée aux plaques motrices ; mais KOCHMANN (1) et PARIZOT ont constaté qu'en même temps il se produisait une abolition de la réflectivité médullaire.

Les troncs nerveux moteurs ne sont paralysés qu'avec de fortes doses de scopolamine et l'action se porte, en premier lieu et avant tout, sur les plaques terminales motrices qui se paralysent très rapidement et avec de petites doses.

Sur le muscle, elle agit comme l'atropine, mais à un degré moins élevé, et à haute dose, c'est un poison protoplasmique de ce tissu. Elle détermine toujours une diminution de l'excitabilité directe, avec diminution de l'énergie de la contraction musculaire, et les courbes présentent rapidement des caractères de fatigue ; de plus, la période d'énergie latente augmente considérablement.

(1) *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, XII. 1904-39.

§ VI. — ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS.

Comme l'atropine, la scopolamine détermine un arrêt de toutes les sécrétions par un mécanisme identique. En particulier, elle tarit la sécrétion salivaire et la sécrétion biliaire. La sécrétion urinaire est elle-même fortement diminuée et on constate dans l'urine une diminution considérable de l'urée, des chlorures et des phosphates.

La scopolamine exerce donc comme l'atropine une action dépressive sur les processus désassimilation et peut-être même aussi sur les processus d'assimilation.

CHAPITRE III

Technique de l'anesthésie par la scopolamine, effets physiologiques.

La technique employée dans l'anesthésie par la scopolamine est à peu de choses près la même chez tous ceux qui en ont usé. Cette technique a été exposée tout d'abord par le professeur BLOCH (de Fribourg en Brisgau). Elle consiste dans l'injection sous la peau d'un mélange de scopolamine et de morphine selon la formule suivante :

Bromhydrate de scopolamine.....	0,0012 décimilligrammes.
Bromhydrate au chlorydrate de morphine	0,012 milligrammes.
Eau distillée	1 centimètre cube.

M. le professeur TERRIER emploie les mêmes doses de scopolamine et de morphine, mais n'utilise qu'un milli-

gramme de la première et un centigramme de la seconde. M. A. LAURENDEAU (de Saint-Gabriel de Brandau, Canada) donne le bromhydrate des copolamine à la dose de $1/50$ de grain (16 décimilligrammes) associé au chlorhydrate ou au sulfate de morphine indifféremment, au $1/5$ de grain. (12 milligrammes). D'autres formules moins courantes ont été préconisées par DIRK, ISRAEL, etc...

Au moyen de cette solution, on fait une première injection sous-cutanée quatre heures avant l'opération, une seconde deux heures et une troisième une heure avant cette intervention. Nous verrons tout à l'heure qu'une certaine modification a été apportée à cette technique dans un cas particulier.

Les effets produits par l'injection ont été magistralement décrits par M. le Professeur TERRIER à la Société de chirurgie. C'est d'abord le sommeil, qui s'empare du patient une demi heure environ après la première injection et que M. TERRIER décrit ainsi : « ... Il résiste un peu au sommeil, se frotte les yeux, baille, se retourne plusieurs fois dans son lit ; interrogé, les réponses sont de moins en moins nettes, les paupières se ferment comme dans le sommeil naturel

« La respiration est tranquille, on note quelques mouvements réflexes, comme ceux de porter les mains à la figure, de se gratter le nez ou la face, de ramener ses couvertures si on vient les déplacer.

La seconde injection a pour effet d'accentuer encore ce sommeil, de diminuer les réflexes, de ralentir la respiration en exagérant au contraire la fréquence du pouls.

Enfin, la troisième injection donne le sommeil complet,

accentuant encore la lenteur et la profondeur de la respiration, donnant un pouls plein, régulier et rapide, variant entre 90 et 120 battements. En même temps, il se produit de la vaso-dilatation de la face, et quelquefois de la sueur sur le visage.

Tout donne ici l'illusion d'un sommeil naturel : la position du malade ; la profondeur et le calme de la respiration, la légère déviation des globes oculaires en haut et en dehors, la résolution musculaire incomplète.

Il n'est pas jusqu'à la sensibilité du patient aux bruits extérieurs qui n'en impose. C'est une précaution indispensable, en effet de garder le silence le plus absolu possible autour d'un malade anesthésié de cette façon ; les bruits, les éclats de voix, certains mouvements un peu inconsiderés que l'on lui impose, suffisent à amener chez lui des réflexes dont le résultat est un réveil momentané. Ce réveil non accompagné d'ailleurs de conscience, est également très fugitif. Soustrait à l'influence qui l'avait amené, le malade se rendort semblant succomber à un besoin invincible de sommeil. Sur la table même d'opération, certains patients se sont réveillés et il a suffi dans la plupart des cas de placer un voile sur leurs yeux pour qu'ils reprissent, sans autre incident et sans autre inconvénient, le sommeil momentanément interrompu.

Après l'opération, le malade continue à dormir d'une façon aussi calme. La durée de ce sommeil est de quatre ou cinq heures, puis le réveil se fait aussi tranquille que celui qui suit le réveil quotidien. « Il s'étire, se frotte les yeux, demande à manger, et semble très étonné quand on lui dit qu'il a été opéré. » Toute mémoire de ce qui vient

de se passer est absente chez lui, comme lorsqu'un réveil momentané a pu donner l'illusion qu'il se rendait compte de se qui se faisait autour de lui.

L'anesthésie se continue d'ailleurs même après le réveil, à tel point que les patients anesthésiés par la scopolamine ne se sont jamais plaints de douleurs post-opératoires, et qu'il n'a jamais été nécessaire, du moins avec les doses que nous venons d'indiquer, de leur donner de la morphine pour leur assurer le calme dans la nuit qui a suivi l'intervention opératoire. Enfin au réveil, jamais de céphalée, de nausées, de vomissements.

Tel est le tableau de l'anesthésie par la scopolamine, du moins lorsqu'on veut obtenir la narcose par cet agent seul, c'est-à-dire sans utiliser d'autre drogue que la solution de scopolamine-morphine telle que nous l'avons indiquée.

Mais nous verrons tout à l'heure que cette méthode, employée seule, est souvent insuffisante, et que l'on est parfois obligé de continuer l'anesthésie par la chloroformisation. Aussi, tous les avantages de cette narcose au point de vue de l'obtention du sommeil, de la facilité du réveil, du calme pendant et après l'intervention, ont-ils amené quelques chirurgiens à en faire systématiquement la préface de toute chloroformisation et non plus une méthode spéciale d'anesthésie complète, mais seulement un précieux adjuvant de la narcose chloroformique.

M. C. WALTHER a donné également à la *Société de chirurgie* un tableau des plus complets de ce qu'est cette anesthésie en partie double. Il ne fait qu'une seule injection de 1 centimètre cube de la solution employée par

M. TERRIER et cela une heure avant l'opération. Il a remarqué, en effet, que si cette injection était plus éloignée de l'intervention opératoire, on avait des chances que le malade se réveillât trop tôt. Souvent même dans les cas où la scopolamine est injectée une heure avant l'opération, il arrive que le malade ne jouit plus au moment de celle-ci que d'un sommeil extrêmement léger, et qu'il paraisse même parfaitement conscient et réveillé. Dans tous les cas, les premières bouffées de chloroforme, qui sont d'ailleurs acceptées sans appréhension, sans répugnance, sans agitation, font retomber le patient dans un calme et profond sommeil.

« Ce qu'il y a de plus frappant dans ce sommeil, ajoute M. WALTHER, c'est la régularité parfaite de la respiration, pendant toute la durée de l'anesthésie si longue soit-elle. La respiration est lente, profonde, d'un rythme toujours égal. Le visage reste toujours coloré, légèrement congestionné. Je n'ai jamais observé à aucun instant de pâleur de la face, d'irrégularité du pouls. Le sommeil à tous les caractères d'un sommeil naturel, profond. Il donne à tous les assistants une impression de quiétude, de sécurité absolue. »

Naturellement, dans cette méthode d'anesthésie mixte, celle-ci a une durée post-opératoire moindre que dans la première période d'anesthésie totale par la scopolamine-morphine. Chez presque tous les patients ainsi anesthésiés, il a fallu user de morphine ou d'héroïne dans la nuit qui a suivi l'opération. Enfin M. WALTHER n'a pas observé que cette anesthésie mit à l'abri des vomissements post-chloroformiques qui se sont produits chez ses malades de

la même façon qu'ils se produisent chez les patients opérés sous la narcose chloroformique habituelle.

Avantages de la méthode. Historique et statistiques.

De l'exposé que nous venons de faire des effets physiologiques de l'anesthésie par scopolamine, se déduisent tout naturellement les avantages caractéristiques que ses partisans attribuent à ce mode de narcose.

Tout d'abord, il faut mentionner l'absence de toute appréhension de l'anesthésie. Cette appréhension, qui joue un rôle probablement important dans les accidents de la chloroformisation est, en effet, ici complètement supprimée, qu'il s'agisse de la méthode qui emploie la scopolamine seule, ou de celle même qui utilise le chloroforme à sa suite.

Dans cette dernière technique, il faut aussi signaler l'absence de toute excitation lors des premières bouffées de chloroforme, excitation si constante que son nom sert à désigner la première période de l'anesthésie chloroformique. Ici les malades, déjà plongés dans un calme sommeil par l'injection préalable de la solution de scopolamine, acceptent sans résistance l'inhalation chloroformique qui ne fait que continuer et rendre durable leur première anesthésie.

La persistance d'un sommeil calme après l'opération, la persistance aussi de l'anesthésie pendant la journée, anesthésie qui leur supprime toute douleur post-traumatique et leur assure un sommeil tranquille pour la nuit suivante, peut être comptée parmi les avantages les plus marqués de ce mode de narcose.

Enfin et surtout, dans les deux méthodes, et spécialement dans la méthode mixte, la régularité du sommeil, le calme de la respiration et l'égalité de son rythme, l'absence de cette insécurité que le chloroforme impose presque toujours à l'opérateur et à ses aides ; telles sont les qualités que l'on peut mettre au premier rang parmi celles que l'on a attribuées à cette méthode.

Ces avantages résultent d'une série de communications faites par les chirurgiens français et étrangers dans les sociétés savantes ou les revues scientifiques, statistiques que nous allons passer rapidement en revue et qui nous donneront ainsi un historique sommaire de l'emploi de la scopolamine comme anesthésique chirurgical.

Quoique la scopolamine fût déjà connue depuis nombre d'années et même employée depuis quelque temps comme anesthésique local, ce n'est qu'en 1890 qu'elle fut mise en usage pour l'anesthésie générale, et cela par SCNEIDERLIN (d'Emendingen). La première statistique importante avait pour auteur KORFF, de Fribourg en Brisgau, et portait sur deux cents cas sans aucun accident sérieux signalé. Une statistique portant sur quinze cas et provenant du service du docteur SCHINZINGER (également de Fribourg) avait paru déjà dans un journal médical de Munich, en 1902. L'auteur y parlait avec éloquence, non seulement

de la narcose mixte chloroforme et scopolamine, mais encore de l'anesthésie par la scopo-morphine seule.

En 1904, LIEBELT, de Berlin, recommanda chaudement l'emploi du bromhydrate de scopolamine en cas d'excitation d'origine nerveuse, d'aberration mentale ou de delirium tremens. Son action sédative, dans ces cas, dit-il, est plus efficace que celle de la morphine ou du chloral. Il utilisait la drogue en injections hypodermiques à la dose de 4 à 8 décimilligrammes et n'aurait jamais trouvé nécessaire de dépasser 1 milligramme.

Quoiqu'il ne s'agisse pas là d'anesthésie chirurgicale, il nous a paru qu'en raison de l'action générale cherchée et obtenue par l'auteur, sa statistique ne serait pas déplacée ici.

C'est à la fin de 1904 que parut la première statistique française. Elle fut présentée à la Société de chirurgie par M. DESJARDIN, élève de M. le professeur TERRIER. Celui-ci dans la séance de la même société, du 15 février 1905, lut sur cette statistique et sur la méthode un rapport des plus remarquables et qui précise le point où en était, à cette époque la question qui nous occupe et que nous avons suivie déjà de près dans le chapitre de cet ouvrage qui traite de la technique de l'anesthésie par la scopo-morphine. Malgré son importance au point de vue de l'étude de la physiologie des patients soumis à cette narcose, cette statistique ne porte que sur 26 cas dont 24 appartenaient au service hospitalier de M. le professeur TERRIER.

Quelques mois plus tard, encore à la Société de Chirurgie (séance du 21 juin 1905), M. C. WALTHER faisait la

communication dont nous avons parlé plus haut et qui portait sur 56 cas.

C'est à ce moment que se dessine la tendance à ne plus demander l'anesthésie chirurgicale totale à la seule scopolamine. Cette idée était celle qui avait dirigé jusqu'alors les expérimentateurs, et M. TERRIER lui-même qui n'avait employé le chloroforme que pour compléter l'anesthésie par la scopolamine jugée insuffisante.

Déjà, en 1902, ROBERTSON avait publié dans le *Montréal medical journal* un travail portant sur l'emploi de l'hyoscine dans l'éthérisation. D'autre part, BASSINI avait signalé l'alliance de l'anesthésie par la scopolamine-morphine avec l'anesthésie locale pour les pulvérisations d'éther. M. WALTHER dans le travail précité déclare employer systématiquement la scopolamine comme adjuvant préalable de la chloroformisation et cela pour les raisons que nous avons exposées plus haut.

A la suite de cette communication, M. le professeur TERRIER vint compléter sa statistique de février, en produisant un total de 53 cas, déclarait à son tour avoir modifié sa technique et employé la scopolamine dans le même sens et suivant la méthode de M. WALTHER, c'est-à-dire comme narcotique préalablement à l'anesthésie chloroformique.

Les raisons qui avaient ainsi changé sa façon d'agir sont qu'il n'avait, au moyen de la méthode des trois injections de scopolamine-morphine, obtenu l'anesthésie complète et suffisante que dans 26 p. 100 des cas et que dans les 74 p. 100 restants, il avait été obligé de compléter par des inhalations de chloroforme. Il en concluait qu'il était pré-

férable de donner du chloroforme de parti pris dans tous les cas et de ne plus donner au patient qu'une seule injection sous-cutanée de la solution de scopolamine.

Il nous faut signaler ici une autre application de l'anesthésie générale par la scopolamine-morphine c'est celle qui a été faite en obstétrique : La première statistique qui ait été donnée est celle de Von STEINBUCHER (de Gratz). De plus, tout récemment (novembre 1905), A. LANDERNEAU (de Saint-Gabriel-de-Brandon, Canada) a publié dans la Presse Médicale les résultats de sa pratique. Il n'a observé que des avantages, du moins du côté maternel, quoique la période d'expulsion lui ait paru un peu retardée.

Une remarque très intéressante faite par cet auteur est que le fœtus lui a paru très influencé par l'anesthésique : il est, en effet, très difficile, pour ne pas dire impossible de provoquer les mouvements actifs du fœtus, et l'enfant arrive généralement un peu stupéfié, avec la pupille légèrement dilatée. Tous les cas de LAURENDEAU sont d'ailleurs des cas d'anesthésie mixte, avec scopolamine-morphine et chloroforme.

Inconvénients de l'anesthésie par la scopolamine.

Nous n'avons vu jusqu'à présent que des chiffres et lu des éloges sur le mode d'anesthésie qui nous occupe. Nous

arrivons maintenant au revers de la médaille, et nous allons voir les objections que l'on a élevées contre ce mode de narcose et les accusations que l'on a portées contre lui. Les objections ont trait au genre d'opérations auquel il est applicable, aux inconvénients opératoires qui résultent de son emploi, à la nécessité qu'il y a la plupart du temps de la compléter par un autre mode d'anesthésie. Les accusations visent un point beaucoup plus grave ; c'est la question primordiale du plus ou moins d'inocuité de l'agent employé et des cas de mort que l'on met à tort ou à raison à son actif.

Parlons d'abord des inconvénients dus à l'emploi de l'anesthésie générale par la seule scopolamine associée à la morphine. Il résulte de la simple lecture des statistiques même de celles des partisans les plus convaincus de l'emploi de cet alcaloïde, qu'il faut la plupart du temps compléter son action insuffisante par l'addition des inhalations chloroformiques : c'est en chirurgie, M. TERRIER déclarant qu'il n'a obtenu la narcose que dans 26 p. 100 des cas. Il en résulte que cette anesthésie isolée ne peut être employée que dans les opérations de peu d'importance. C'est ainsi que dans la première statistique de M. TERRIER, appuyée par la lecture des vingt-trois observations qui l'accompagnent, nous voyons que la scopo morphine seule ne compte à son actif que sept opérations composées de cautérisations d'hémorroïdes de cures d'hydrocèles vaginales, d'incisions, d'abcès urinaires et d'une amputation de cuisse qui constitue une très remarquable observation.

On a noté, et c'est là un inconvénient qui peut avoir une

très grande importance, une vaso-dilatation portant surtout sur les vaisseaux des téguments; d'où une gêne pour l'opérateur. Cette vaso-dilatation sur le compte de laquelle d'ailleurs les opinions diffèrent, nous l'avions déjà remarquée puisque les auteurs sont d'accord pour la signaler au visage dès la seconde des trois injections de scopolamine nécessaires à l'anesthésie.

Enfin, nous avons vu que même après cette troisième injection, à la période où le malade est le plus profondément endormi, la résolution musculaire n'est pas encore totale. Le phénomène est encore plus remarquable sur la paroi abdominale où l'on a affaire à une véritable contracture. Cette contracture, en effet, interdit d'une façon absolue les opérations sur l'abdomen au moyen de l'anesthésie par la scopo-morphine seule.

Ces inconvénients disparaissent dès que l'on n'emploie plus la scopo-morphine que comme un adjuvant préalablement à la narcose chloroformique. Les opérations les plus longues et les plus compliquées deviennent alors possibles, la contracture abdominale disparaît presque toujours permettant les interventions de chirurgie abdominale et d'après les observations de MM. TERRIER, WALTHER et les autres, la vaso-dilatation des veines tégumentaires n'est plus appréciable.

Mais en même temps que ces défauts, des qualités disparaissent aussi. Il faut recourir au chloroforme que l'on avait rêvé de supplanter. L'anesthésie prolongée qui permettait au patient une journée post-opératoire exempte de douleurs du fait de l'intervention chirurgicale et une nuit calme sans l'aide de la morphine, de l'héroïne ou des

autres stupéfiants n'existe plus. Enfin le réveil n'est plus débarrassé des nausées et des vomissements qui accompagnent généralement l'inhalation des vapeurs chloroformiques. M. TERRIER n'avait pas observé ces vomissements chez ses premiers opérés. M. WALTHER, au contraire, les avait rencontrés chez presque tous, et M. TERRIER dans sa seconde communication à la Société de chirurgie, déclare les avoir rencontrés chez plusieurs malades après une heureuse série de 43 cas où les nausées n'avaient pas paru.

Si nous relisons maintenant la communication de LAURENDEAU sur l'emploi de cette méthode d'anesthésie en obstétrique, nous noterons que, même avec le chloroforme, il y a quelques irrégularités dans l'état, sinon de la mère, du moins du fœtus, si bénins que les accidents aient été chez celui-ci. Nous réfléchirons ensuite à la phrase suivante de ce travail : « Je ferai aussi remarquer que dans tous les cas où je me suis servi de la scopolamine, j'ai terminé ces accouchements par le forceps ou la version. »

Enfin, presque tous les expérimentateurs d'ISRAËL à M. TERRIER ont signalé l'irrégularité de l'action de la scopolamine suivant les sujets.

Il reste à l'actif de la scopolamine, et suivant l'énumération de M. WALTHER :

- 1° Suppression de toute appréhension de l'anesthésie ;
- 2° Suppression de la période d'excitation chloroformique ;
- 3° Persistance d'un sommeil calme pendant quelques heures après l'intervention ;
- 4° L'augmentation de la sécrétion urinaire ;

5° La qualité du sommeil chloroformique et l'impression de sécurité que le calme et la régularité de la respiration donnent à l'opérateur.

Ce sont là, il n'y a pas à le nier, des avantages considérables et qui devraient décider l'emploi systématique et constant de cette association anesthésique chloroforme-scopolamine et de la scopolamine seule dans les cas auxquels elle est applicable, s'il ne nous restait à élucider la plus grave des questions qui se rattachent à ce sujet, nous voulons parler du plus ou moins d'innocuité de cet agent.

De nombreuses statistiques favorables à ce mode d'anesthésie ont été publiées tant en France qu'à l'étranger, voici les principales :

En France : Psaltoff, 95 ; Walther, 328 ; Terrier, 79 ; Chaput, 55 ; Jalaguier, 24 ; Defontaine, 30 ; Douin, 100 ; Segond, 19, et Halma-Grand, chirurgien de l'hôpital d'Orléans, 300.

A l'étranger : Korff, 355 ; Bloss, 105 ; Roith, 230 ; Schinkelberger, 250 ; Stolz, 465 ; Flateau, 30 ; Hartog, 93 ; Bonheim, 70 ; Gauss, 300 ; Landau, 65 ; Toth et Frigyesi, 100 ; Krœnig, 160 ; Lorrenzelli, 200 ; Isham, 100 ; Reid, 65 ; Bajardi, 496 ; Kummell, 409 ; Wiesinger, 1.000 ; Israël, 232 ; Palermo, 154 ; Withracre, 40 ; Lanphear, 100 ; Reining, 46 ; Wolvarem, 65 ; Seelig, 65 ; Smith, 30.

ZARADNIKI a pu rassembler 650 observations dont 6 cas de mort. DIRK, assistant du professeur ROSTER à la *Freie-Ver-einigung der Chirurgen Berlins*, publie 260 cas avec 3 morts chez des vieillards. ZIFFER dans les premiers jours

de 1905 publie 64 cas recueillis à la maternité de Budapest et comptant 3 décès.

La statistique générale de tous les cas publiés a été dressée en Allemagne et en France. Elle a paru dans le premier de ces pays dans la *Semaine médicale* de Munich par les soins de KOCHMANN qui conclut que sur 1.200 cas on aurait relevé 12 cas de mort. C'est à peu près la proportion qui est signalée dans la *Semaine médicale* de Paris et qui serait de 12 pour 1.189 cas publiés.

CHAPITRE III

Action toxique de la scopolamine.

En reprenant les observations des différents auteurs qui ont pratiqué l'anesthésie par la scopolamine-morphine, nous sommes véritablement surpris qu'il n'y ait pas eu à déplorer plus d'accidents mortels.

On a, en effet, surtout dans les premiers temps, employé des doses extravagantes non seulement de bromhydrate de scopolamine mais même de morphine, non seulement à l'étranger mais même en France.

Nous considérons que des doses de 2 et 3 milligrammes de scopolamine constituent certainement des doses toxiques ; d'autre part, il faut en convenir, une dose de 2 centigrammes de morphine constitue une dose forte et les quantités de scopolamine employées actuellement par M. TERRIER, un demi-milligramme de scopolamine et 1 centigramme de morphine sont les doses maximum qu'on soit autorisé à employer en injections sous-cutanées avant la chloroformisation, et encore, avec ces doses, ne sera-t-on pas à l'abri de tout accident si l'individu est un peu susceptible.

Dans la thèse de M. DUMONT (1), nous lisons cette phrase : « Les aliénistes durent être étonnés à la lecture de ces cas de mort survenant avec 1 milligramme de scopolamine », en effet, dans des centaines de cas, ils ont employé la scopolamine à cette dose sans inconvénients.

Nous ne savons quels aliénistes M. DUMONT a pu consulter à ce sujet, mais les faits sont en complet désaccord avec ce qu'il nous apprend et lorsque les aliénistes emploient le bromhydrate de scopolamine, ils l'administrent toujours à des doses faibles et ne dépassant jamais 1 milligramme en vingt-quatre heures.

ROTISLAW, qui a beaucoup étudié l'action de la scopolamine, ne la prescrit jamais à des doses supérieures à un demi-milligramme. Dans la Pharmacopée allemande, ce corps est indiqué à la dose maxima de 0,0005, et les auteurs allemands qui ont utilisé cette substance pour les usages médicaux, comme SK. CHERNIELEWSKI et WUNDSCHEID recommandent de ne jamais dépasser, en commençant l'administration de la scopolamine, soit par la voie buccale soit par la voie sous-cutanée, la dose de un dixième de milligramme. Ce dernier auteur indique qu'il a pu voir survenir des phénomènes toxiques très intenses, se traduisant par des vertiges, de la sécheresse de la bouche, de la somnolence, de l'incertitude des mouvements avec deux dixièmes de milligramme.

Chez les sujets atteints de tremblements, et en particulier de tremblement sénile, la scopolamine donne des ré-

(1) Contribution à l'étude des injections de scopolamine-morphine dans la chloroformisation. *Thèse*, Paris, 1907.

sultats remarquables, mais il faut l'administrer pendant longtemps et à doses fortes.

Les malades s'accoutument assez rapidement au médicament et il ne s'accumule pas dans l'économie ; au contraire, son élimination est rapide. WUNDSCHEID et AL. ROBIN signalent tous les deux ce fait qu'il faut augmenter progressivement les doses à partir de un dixième de milligramme, pour arriver lentement jusqu'à un milligramme au maximum. On obtient ainsi des effets sédatifs sans accident. Si, pour une raison quelconque, on est obligé d'interrompre le traitement, il faut recommencer à un dixième de milligramme, sinon on voit se produire des accidents graves.

C'est ainsi que A. ROBIN cite l'histoire d'un de ses clients qui voulut recommencer une cure de scopolamine et prit d'emblée une dose de huit dixièmes de milligramme, dose à laquelle il s'était arrêté ; il fut pris, un quart d'heure après, de vertiges, d'obnubilation intellectuelle, de faiblesse musculaire généralisée, d'accélération du pouls, de cyanose, et pendant plusieurs heures, il fut considéré comme très gravement malade.

WUNDSCHEID (1) cite également le cas d'une malade qui, avec cinq dixièmes de milligramme, fut pendant deux heures sans connaissance, dans un état de collapsus grave. Jusqu'en 1899, on n'avait pas signalé d'intoxication mortelle avec le bromhydrate de scopolamine, mais de simples accidents. C'est que les thérapeutes aliénistes ou oculistes qui l'employaient la regardaient comme un médicament

(1) *Deutch. Archiv. f. Klin. med.*, LXIV, 1899 277.

très actif, mais aussi très toxique et qu'il faut employer avec ménagement.

Vinrent alors les chirurgiens qui, pour déterminer une action sédatrice sur le système nerveux central l'employèrent concurremment avec la morphine à des doses exagérées et sans se rendre compte des susceptibilités individuelles ; ils eurent immédiatement des accidents graves et mortels. Il est même probable qu'ils auraient été plus nombreux si le produit employé avait été de la scopolamine pure.

Sans même examiner les premiers auteurs allemands comme BLOS, WILD et d'autres, qui injectèrent des doses toxiques mortelles d'emblée non seulement de scopolamine, mais aussi de morphine, nous voyons qu'en France, TERRIER (1), puis HALMA-GRAND (2) employaient trois injections de un milligramme de bromhydrate de scopolamine et de un centigramme de chlorhydrate de morphine. Il faut ajouter à l'action toxique de la morphine et de la scopolamine, celle de l'anesthésique employé, et devant les succès opératoires obtenus et le peu d'accidents, il faut réellement s'émerveiller de la résistance des malades.

Cependant, il doit y avoir sinon des accidents, du moins de vives alertes, car on vit du reste aussi bien en Allemagne qu'en France ces doses de un milligramme de scopolamine associée à un centigramme de chlorhydrate de morphine répétées trois fois, ne le furent plus que deux, et à l'heure actuelle on injecte plus qu'un demi à un milligramme au maximum de bromhydrate de scopolamine

(1) *Annales médicales du Centre*, juillet 1906.

(2) *Presse médicale*, 4 mars 1905.

associé à un centigramme de morphine. Sous quelles influences les chirurgiens ont-ils évolué ; malgré leurs belles statistiques, il semble que la crainte des accidents les ait fait plus sages et plus prudents, et l'anesthésie par la scopolamine-morphine, après avoir été remplacée par l'anesthésie scopo-morphino-chloroformique, n'est plus maintenant qu'une phase préliminaire de la chloroformisation, et l'injection n'est plus pratiquée pour déterminer la narcose, mais simplement pour prévenir la syncope cardiaque au début de la chloroformisation.

C'est donc en définitive une modification de la méthode avec l'atropine et la morphine préconisée par DASTRE et MORAT. Dans ces conditions, y a-t-il avantage à remplacer la morphine par la scopolamine, étant donnée la toxicité de cette dernière ; nous ne le croyons pas.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Flateau. (*Munchener Medicin. Wochensh.*, 1903, vol. XXVIII.)

Femme de 52 ans, anémique, myome sous muqueux ayant à peu près les dimensions d'un œuf de poule, hémorragies antérieures.

Autrement bien portante, pouls à 108. Dose d'essai la veille qui fut très bien supportée.

Le jour de l'opération trois doses (de 0,0012 scopolamine + 0,01 morphine), 4 heures, 2 heures et une demi-heure avant l'opération.

Pas d'autre anesthésique. Rien d'anormal au cours de l'intervention. 4 heures et demie après l'intervention, signes de paralysie cardiaque et d'œdème pulmonaire Cheyne-Stokes, meurt 1 heure et demie après. Pas d'autopsie.

OBSERVATION II

Blos. (Scopolamin narkose. *Beitrag zur Klin. Chir.*, 1902, XXXV, n° 2, 365.)

Homme, 50 ans. emphysème et phtisie pulmonaire, dégénérescence du myocarde, ulcère de l'intestin, carie pelvienne. Un jour avant l'opération dose d'essai de 0 mgr. 5 de scopolamine + 0,03 centigrammes de morphine bien supportée. 4 heures avant l'opération 0,001 milligrammes de scopolamine + 0,06 centigrammes de morphine. Trois quarts d'heures avant

l'opération 0,0005 dimilligrammes de scopolamine + 0,03 centigrammes de morphine.

Pupilles dilatées, pouls 90, respiration 10. Résection de l'ischion (branche montante gauche) et du sacrum. Opération longue, grande perte de sang.

Après l'opération, le malade paraissait très bien, puis bientôt apparut de la cyanose qui devint de plus en plus marquée, meurt 6 heures après par arrêt de la respiration.

Autopsie. — Tuberculose pulmonaire. Dégénérescence du foie et des reins.

OBSERVATION III

Sudek. (*Deuts. Med. Wochenschr.*, 1903, p. 1258.)

Homme de 60 ans, exsangue, polypes carcinomateux de l'espace naso-pharyngien, 2 mgr. 7 de scopolamine + 3 centigr. 5 de morphine en trois injections : 4 heures, 2 heures, une demi-heure avant l'opération.

Résection ostéoplastique double du maxillaire supérieur, meurt par affaiblissement du cœur, une demi-heure après l'opération.

OBSERVATION IV

Wild. (*Berliner Klin. Wochen.*, 1903, n° 49.)

Malade de 48 ans, opéré pour empyème du sinus maxillaire. A 8 heures un quart une injection de 0,001 milligramme de scopolamine + 0,06 de morphine. A 9 heures un quart injection de 0,005 dimilligrammes de scopolamine + 0,03 centigrammes de morphine.

Pouls 116, respiration 12, pupilles dilatées mais réagissant à la lumière. A 10 h. 20, au moment d'intervenir, le malade est encore éveillé, on lui donne 45 centimètres cubes d'éther. L'opération dure 30 minutes. Après l'opération le patient dor-

mit quoiqu'il fût cependant susceptible d'être réveillé ; on note une respiration irrégulière, 10 à la minute, face quelque peu cyanosée. 2 heures plus tard Cheynes-Stokes. Pendant que le patient respirait, le pouls était plein et fort, pendant les intervalles, petit et lent, les pupilles étaient légèrement plus contractées qu'à l'état normal, mais réagissaient.

Impossibilité de surveiller le patient. 3 heures plus tard, l'état du malade s'aggrava, il devint bleu gris avec respiration ralentie, le pouls radial disparut, les pupilles demeurèrent dilatées, la cornée vitreuse et le reflexe pupillaire absent. Camphre, courant faradique, sérum. 4 heure plus tard amélioration et quelques temps après, le malade s'éveilla comme d'un profond sommeil. Aucune infection pulmonaire, aucune expectoration sanglante qui eut pu faire croire que le malade eut avalé du sang.

OBSERVATION V

Bakes. (*Beitrag zur Bauchen Chirurgie. Langebeek's
Archiv. Bd 74, H. 4.*)

Garçon de 8 ans, ostéomyélite grave du fémur ; 1 heure avant l'opération 0 mgr. 5 de scopolamine + 1 centigramme et demi de morphine et 30 grammes d'éther, jusqu'à anesthésie complète. Pendant l'opération, grande perte de sang. Vers la fin de l'opération le pouls devient de plus en plus mauvais et le malade meurt presque aussitôt.

Autopsie. — Dégénérescence amyloïde du cœur et des organes parenchymateux.

OBSERVATION VI

(Bakes).

Carcinome de l'utérus. Une heure avant l'opération, 1 milligramme de scopolamine, plus 2 centigr. 75 de morphine et

300 grammes d'éther jusqu'à narcose profonde. Extirpation abdominale totale avec énucléation des ganglions cancéreux ; à partir de ce moment, le pouls devient mauvais, fréquent, 130, et de plus en plus faible.

Une heure après l'opération, le malade meurt par faiblesse cardiaque.

OBSERVATION VII

(Bakes.)

Femme de 60 ans, toujours bien portante, sarcome du cou de la grosseur d'une tête d'enfant. Une heure avant l'opération 0 mgr. 8 de scopolamine plus 2 centigrammes de morphine. Résection de la veine jugulaire primitive et l'artère carotide externe. Pas de grande hémorragie. Quatre heures après l'intervention, la malade meurt d'affaiblissement du cœur.

L'examen de la plaie montra qu'aucune hémorragie n'était survenue et que le pneumogastrique n'avait pas été touché.

OBSERVATION VIII

Dick. (*Deuts. med. Wochenschr.* N° 40, 1905.)

Deux malades âgés de 67 et 76 ans, atteints d'iléus consécutif à un carcinome du gros intestin : Chez les deux péritonite suppurée diffuse. Dose 1 milligramme de scopolamine + 2 centigr. 5 de morphine en 2 injections 1 heure et demi et une demie-heure avant l'opération. Après l'opération, état comateux, respiration difficile et ralentie prend le type de Cheyne-Stokes tandis que le pouls devient faible et petit. Reflexes abolis.

Les malades moururent 5 et 7 heures après.

OBSERVATION IX.

Lashek. (*Casop. lek. cesk. V. Phaze*, 1905. XLV 34-35.)

Malade de 41 ans. Strumes colloïdes. 1 milligramme de scopolamine + 2 centigr. 5 de morphine en 2 injections, 2 heures et 1 heure avant l'opération.

Déjà avant la première injection, cyanose, qui reparait bientôt après la seconde. Au début de l'opération peu de chloroforme. Le malade devient tout à coup pâle puis cyanosé ; respiration de Cheynes Stokes, meurt quelques minutes après.

Autopsie. — Hypérhémie des organes internes, sang foncé. Liquide dans les méninges et les sinus craniens.

Athérome aortique.

OBSERVATION X

Rys. (*Casop. lek. Cesk. V. Phaze* 1904-1905. XLV, 493-495.)

Jeune homme de 15 ans de force moyenne, lymphome du cou, 1 milligramme de scopolamine + 2 centigr. 5 de morphine en 2 injections 1 heure et demie et une demie heure avant l'opération ; 5 grammes de chloroforme. L'opération dura une heure ; anesthésie profonde. Au bout de 12 heures, l'enfant non encore réveillé eut des convulsions toniques des extrémités, une respiration irrégulière, une température de 40° 9. Cinq heures plus tard, le pouls devient accéléré et faible, la respiration irrégulière s'arrêta complètement. Respiration artificielle. Meurt après la première injection d'adynamie cardiaque.

Autopsie. — Adhérence de la plèvre droite dans toute l'étendue de la face antérieure du poumon et végétations très prononcées au niveau de la valvule mitrale, la mydriase persista après le décès.

OBSERVATION XI

Israël. (*Frei Vereinigung der Chirurgen Berlin's.*

12 décembre 1904.)

3 morts ; emploie chaque fois 8 décimilligrammes de scopolamine + 2 centigrammes de morphine environ, trois quart d'heure avant l'opération. *Premier malade.* Jeune homme ayant souffert de paralysie cardiaque peu de temps auparavant et présentant encore de la cyanose et depuis 8 jours en état d'anurie ; meurt à l'incision de la peau au commencement de l'opération après avoir absorbé 45 centigr. 3 d'éther

OBSERVATION XII

(Israël.)

Second malade. Atteint de tuberculose rénale d'un seul côté, affaibli, avait reçu la veille la même quantité de scopolamine-morphine, devant être opéré ce jour, mais des raisons étrangères à l'opération obligèrent le chirurgien à la remettre au lendemain.

Le jour de l'opération, nouvelle injection de scopolamine + 18 centimètres cubes de chloroforme ; néphrectomie.

Après l'opération, le malade se montre agité avec un pouls à 120. Pas de fièvre ni aucun trouble de la sécrétion urinaire. Cet état dura 3 jours, le quatrième jour coma et mort.

Autopsie. — Pas de lésions tuberculeuses de l'autre rein, mais de la tuméfaction trouble. Cœur jaune et flasque avec dégénérescence des muscles papillaires. Dégénérescence du foie.

OBSERVATION XIII

(Israël.)

Troisième malade. Jeune fille de 18 ans robuste. Pelvipéritonite consécutive à une rupture de pyosalpinx ; 25 centimètres

cube de chloroforme 2 jours après l'opération, état d'agitation analogue au cas précédent.

Le troisième jour, coma, analgésie complète.

Pupilles contractées au maximum.

Anurie (40 cmc. en 24 heures). Meurt le quatrième jour.

Autopsie. — Dégénérescence colossale du foie, des reins et du cœur, rappelant un empoisonnement par le phosphore. Rate non augmentée de volume.

OBSERVATION XIV

Kronig. (*Operative-Gynakologie*, 1905.)

Femme avec carcinome utérin : 1 milligramme de scopolamine + 2 centigr. 5 de morphine en trois injections, 2 heures un quart, 1 heure un quart, et un quart d'heure avant l'opération. Extirpation abdominale totale sans anesthésie ultérieure. Le deuxième jour après l'opération meurt d'œdème du poumon.

Pas d'autopsie.

OBSERVATION XV

Zahradniky. (*Wiener medizinische Zeitung*, 1905,
n° 5, p. 128.)

Homme de 41 ans, avec des strumes de la dimension du poing, rapidement croissantes et faisant obstacle à la respiration. Injection de 1 milligramme de scopolamine + 2 centigrammes de morphine en deux fois, 1 heure et demie et une demi-heure avant l'opération. Bonne anesthésie, dort bien. Trois minutes après être transporté sur la table d'opération, dyspnée et cyanose considérable de la face, accélération du pouls : 120 à 160. Malade succombe au milieu des symptômes d'asphyxie progressive cinq heures après la première injection.

Autopsie. — Dégénérescence parenchymateuse du cœur, du foie et du rein.

OBSERVATION XVI

Lovrich et Barsony. (D'après la *Semaine médicale* du 8 novembre 1905. *Centralbl. für Gynecol.*, mai 1905.)

Deux malades laparotomisées meurent quelques heures après l'opération. L'autopsie ne décèle rien. Chez l'une de ces malades à qui on avait fait une hystérectomie abdominale subtotale on rouvrit le ventre 6 heures après l'intervention, pensant à une hémorragie interne, étant donnée la petitesse du poulx : elle mourut douze heures après la première injection, présentant des phénomènes de faiblesse cardiaque et de l'élévation de la température. Dans les deux cas, on avait employé trois injections de 0.0003 de scopolamine + 0,1 de morphine.

OBSERVATION XVII

Landau. (*Deutsche Med. Wochenschr.*, 1905, p. 1108.)

Vieillard de 66 ans. Artério-sclérose légère. Pas d'anémie. Opération pour fortes hémorragies provoquées par des hémorrhoïdes ; deux heures avant l'opération 9 dimilligrammes de scopolamine + 0,02 centigrammes de morphine. Injection de 0,03 centigrammes de cocaïne dans les noyaux hémorrhoïdaires. Les veines n'étaient pas thrombosées, poulx bon pendant l'opération. Se réveille 1 heure après l'opération, agité et souffrant beaucoup. 2 heures et demie après, collapsus cardiaque qui cède au camphre. Récidive au bout d'une demi-heure. Meurt de paralysie du cœur.

Autopsie refusée.

OBSERVATION XVIII

Sextan (J. C.) (*Lancet Clinic. Cincin.*, 1905, n^{os} LV,
582-584.)

Femme de 47 ans, fibrome utérin saignant depuis cinq ans, très anémiée, organes sains. Pas d'albumine. Pouls à 100, malade très nerveuse et très impressionnable, dort mal les nuits qui devaient précéder l'opération. A une crainte très grande du chloroforme.

Les hémorragies qui avaient cessé depuis trois semaines reparaissent la veille de l'opération. A 7 h. 30, une injection de scopolamine à 1/100 de grain + 1/6 de grain de morphine; quinze minutes après, la malade dort profondément d'un sommeil qui inquiète la nurse. On appelle le chirurgien qui la trouve à 8 heures complètement inconscient, légèrement cyanosée, le pouls à 120; la respiration à 20, très faible, les muscles abdominaux et intercostaux contracturés à tel point qu'il était impossible de déprimer le bas de la poitrine et de l'épigastre, les pupilles contractées fortement, la mâchoire tombante, la bouche ouverte et les yeux tournés en haut. On la transporte dans la salle d'opération après l'avoir remontée.

Nouvelle alerte à 8 h. 30 le cœur et le poumon fléchissent, la respiration artificielle demeure inefficace à cause de la contracture de tout le bas de la poitrine. A 9 heures, les pupilles se dilatent et la malade meurt à 9 h. 15. A l'examen de la cavité abdominale, on trouve un utérus fibromateux et un ovaire gauche scléro-kystique, de la congestion de tout le petit bassin, de vieilles adhérences péritonéales, ayant envahi tout le haut de la cavité abdominale, prédominantes au niveau de la vésicule biliaire rétractée, adhérente au foie et au colon transverse.

OBSERVATION XIX

Monod. (*Société de chirurgie de Paris*, 26 juillet 1905.)

Femme de 27 ans, atteinte de coliques hépatiques sans ictère. En dehors de ses crises, bien portante, urines normales. Cholécysectomie. Une injection de 0,001 milligramme de scopolamine + 0,01 centigramme de morphine deux heures avant l'opération; chloroforme avec appareil Ricard, 50 centimètres cubes pour 1 h. 20.

Opération poursuivie sans encombre; M. Monod laisse la malade pansée et mise sur le chariot roulant pour être reportée dans son lit, confiée au soin de l'interne M. Morel.

Relation de M. Morel :

« La malade n'était plus depuis 20 minutes soumise à l'action du chloroforme; elle était encore sur le chariot dans la salle d'opérations — je me lavai les mains dans la pièce exactement contiguë — lorsque je m'entendis appeler par l'infirmière que j'avais placée près de l'opérée, et qui avait remarqué que la figure de celle-ci changeait ».

A ce moment, le visage était sans expression, bleuâtre; des gouttes de sueur perlaient sur le front, les pupilles étaient insensibles à la lumière et dilatées; le réflexe cornéen était aboli. La respiration était extrêmement superficielle et perceptible seulement après examen prolongé. Le cœur battait, mais à peine, son rythme ne semblait pas modifié; je n'ai pas eu le temps de compter ses battements, mais je pense que leur nombre oscillait autour de 75 à 80 par minute. La langue n'était pas avalée.

La malade reçut immédiatement 2 centimètres cubes d'éther et 2 centimètres cubes de caféine; en même temps on pratiquait la respiration artificielle combinée aux tractions rythmées de la langue et l'on faisait des inhalations d'oxygène. Au bout de dix minutes, tout semblait perdu: le cœur ne battait plus; les pupilles étaient énormes, l'œil vitreux.

On continua cependant la respiration artificiel et les tractions rythmées.

Au bout de 10 nouvelles minutes, soit 20 minutes après la syncope, nous avons senti de nouveau le cœur battre nettement ; mais le pouls n'était pas encore perceptible. Il ne l'est devenu que cinq minutes plus tard, mais très faible et fuyant.

M. Launay, assistant de M. Monod, que j'avais fait demander a vu la malade à ce moment. Il la jugea dans un état encore très alarmant et m'engagea à continuer les manœuvres de reviviscence.

A plusieurs reprises, le pouls fila de nouveau, et le cœur s'embla s'arrêter. Il reprit définitivement et régulièrement à peu près trente-cinq minutes après le début des accidents. La malade fut alors portée avec précautions dans son lit, et reçut encore éther, caféine et huile camphrée.

Pendant deux jours, l'état resta alarmant, le cœur était mou comme un cœur atteint de myocardite ; mais le rythme régulier aux environs de 80.

Actuellement la malade va bien, mais son cœur reste le point faible, les systoles sont certainement plus molles qu'avant l'anesthésie.

OBSERVATION XX

Toth et Frigyesi. (D'après la *Semaine médicale*,
du 8 novembre 1905.)

Femme ayant subi le matin l'opération de Wertheim et pour laquelle on n'avait employé qu'une dose de 0,003 + 0,01 centigramme de morphine. Fut trouvée presque sans pouls à la visite de l'après midi. Nouvelle laparotomie ; meurt au bout de trois jours dans un état subfébrile.

OBSERVATION XXI

Forster. (*Medical News.*, 12 septembre 1896.)

Chez un jeune homme asthmatique, on instille dans un œil 4 gouttes d'une solution à 0 gr. 2 p. 100 de bromhydrate de scopolamine. Chaque goutte est instillée à intervalle de 10 minutes. Un quart d'heure après la dernière instillation le sujet est pris de vertiges et il doit s'allonger sur un lit de repos. Il se plaint également de sécheresse de la gorge ; il a des nausées, présente de la congestion de la face, et est dans un état d'adynamie assez inquiétant.

Une demi-heure après, ces accidents avaient augmenté d'intensité, le pouls était fortement accéléré et battait à 160 pulsations par minute, il était faible et le malade a la face cyanosée.

Bientôt après il perd connaissance et délire, de fortes convulsions agitent ses membres.

On lui fait une injection de morphine et on lui fait prendre de l'alcool à l'intérieur.

Au bout de 2 heures on voit survenir une amélioration. Mais ce ne fut que 10 heures après qu'il put regagner son logis, il présenta encore pendant quelques jours des nausées et un état vertigineux.

OBSERVATION XXII

Haukes. (*Annales d'oculistique*, 1897.)

Préparation employée : Brohydrate de scopolamine, tablettes contenant chacune 1/100 de grain à (0 gr. 000.648) :

1^o Deux tablettes furent introduites dans les culs-de-sacs conjonctivaux d'une jeune femme afin de déterminer la réfraction à l'aide de la skiascopie. Vingt minutes après l'introduction des tablettes, le malade se plaignit de se sentir stupide et

comme ivre ; en marchant elle tituba, en effet. Le visage n'est pas congestionné et le gosier n'est pas sec. Le pouls bat 82. La malade est un peu excitée et quand elle se calme le pouls descend à 76.

Pendant mon examen, la malade eut de la peine à s'empêcher de s'endormir ; elle dit sentir des étourdissements et de la lourdeur de la tête, mais ne délire pas. Une demi-heure après s'endormit et n'eut pas de suites désagréables.

2^e Deux tablettes du même tube furent employées chez une jeune fille de 10 ans, sujet nerveux et très agité. Elle présente un astigmatisme hypermétropique et la scopolamine avait été employée pour déterminer cette erreur de réfraction à l'aide de la skiascopie ; renvoyée à la salle d'attente pour une demi-heure, la malade s'endormit au bout de 10 minutes. Une demi-heure après, l'application de la scopolamine, je la vois revenir pour l'examiner ; elle s'endort pendant l'examen.

L'examen fini, elle essaye de traverser la pièce, mais serait tombée si elle n'avait été retenue. En voyant sa mère elle s'écrie : « Quelle drôle de mine vous avez avec le sang coulant le long du visage. » Elle rentre chez elle en voiture. Couchée, elle s'endort un quart d'heure puis parle d'une façon incohérente évidemment sous l'influence d'hallucinations de la vue et de l'ouïe, elle dit voir des animaux, des personnes. Dans ses hallucinations, la vue de la couleur rouge semble dominer. Elle entend des voix et des personnages qui lui parlent. Cela avait duré dix heures lorsque je vis la malade ; elle n'était pas congestionnée ; son pouls n'était pas accéléré et son gosier n'était pas sec. Elle se tint assise sur son lit essayant d'attraper des oiseaux qu'elle voyait. Au moment où j'entraï, elle me dit : « d'où vient tout ce sang sur vos vêtements » et continue à parler d'une façon incohérente. Après quelques doses d'un mélange de bromure de potassium et d'hydrate de chloral, la malade s'endormit pour se réveiller six heures plus tard libre de tout délire.

OBSERVATION XXIII

Valude. (*Annales d'hygiène publique*, 1897.)

Mlle C..., âgée de 65 ans, se présente à notre consultation pour des iritis chroniques avec synéchies. Je prescris l'emploi d'un collyre à 1/200 de bromhydrate de scopolamine à instiller deux fois par jour dans les deux yeux le matin et le soir pour juger de la résistance des synéchies.

Le 15 octobre au matin, la première instillation est faite, la malade dans la journée ne ressent rien d'anormal sauf une légère sécheresse de la bouche. L'action mydriatique a d'ailleurs été obtenue et le malade accuse une vue meilleure.

Le soir vers six heures nouvelle instillation. Quelques instants après, au moment de passer à table, Mlle C..., qui avait pris le bras d'un de ses convives est brusquement atteinte de vertiges et on doit la soutenir pour l'empêcher de tomber. Elle revient à elle, mais en même temps fait preuve d'une incohérence de langage subite et absolue ; elle ne reconnaît plus aucune personne de l'entourage, raconte avec volubilité des histoires sans suite ; égrène les uns sur les autres des mots sans signification, interpelle des personnes absentes ou imaginaires, bredouille des sans incohérents, etc... On la couche et le délire verbal continue sans interruption. De temps à autre elle cherche à se lever et à marcher par la chambre, mais sans efforts violents. Très facilement alors une seule garde la recouche et lui persuade de rester au lit où elle demeure accroupie et parlant toujours.

Je suis appelé en hâte, et vers onze heures du soir je la trouve dans l'état que je viens de décrire. Elle ne me reconnaît pas, ni aucune des personnes de la maison. Le pouls n'est pas agité, ni lent. La face est un peu vultueuse et le regard se montre brillant, la peau est un peu chaude, la langue assez sèche. Le médecin qui avait été appelé tout d'abord avait pres-

crit des boissons aromatiques chaudes, du thé et des sinapismes aux jambes ; ces moyens sont continués.

Elle passe toute la nuit dans le même état, parlant sans cesse et avec volubilité, cherchant de temps à autre à se lever. Le matin vers sept heures, une débâcle intestinale se produit ; aussitôt les phénomènes se calment presque complètement. L'agitation disparaît et le délire verbal cesse pour faire place à un verbiage un peu vif quand on l'interroge seulement.

Elle reconnaît tout le monde autour d'elle.

Le matin vers dix heures à ma visite elle me reconnaît et je lui trouve seulement le verbe un peu vif. Cette animation de paroles décroît progressivement dans la journée, et disparaît complètement vers le soir. Aucun autre phénomène n'a été noté.

La malade n'a aucune conscience de ce qui s'est passé durant cette nuit ; elle croit avoir dîné avec tout le monde, avoir bien mangé et avoir dormi comme d'habitude.

Emu de cet incident, je m'assurai d'abord de la qualité du collýre ; je pus vérifier que la prescription avait été correctement exécuté et que le produit contenait bien 10 grammes d'eau et 0 gr. 05 de scopolamine ; il était frais, et la pharmacie centrale qui l'avait fourni a répondu de la pureté de son produit.

Mlle C..., est nerveuse ; mais n'est pas d'une façon marquée sensible à l'action des médicaments ; et l'intolérance dont son délire nerveux a été la preuve vis-à-vis de la scopolamine, son espèce d'intoxication par cette substance, est la première manifestation de ce genre dont elle ait le souvenir, bien qu'elle ait l'habitude d'user largement de l'atropine.

Nous n'avons pas l'intention de passer en revue toutes ces observations, mais nous ne pouvons cependant ne pas attirer l'attention sur des cas comme ceux de Blos, dont le malade reçut 1 milligramme et demi de scopolamine et 0,06 de morphine ; de SUDEK, qui injecta 2 milligr. 7 de

scopolamine et 3 centigr. 5 de morphine; de BAKES, qui fit injecter en une fois 1 milligramme de scopolamine et 2 centigr. 75 de morphine, et enfin de WILD, qui injecta en une fois 1 milligramme de scopolamine et 6 centigrammes de morphine, puis une heure après, un demi-milligramme de scopolamine et 3 centigrammes de morphine.

Il n'est pas étonnant que dans ces observations, les symptômes de l'intoxication par la scopolamine soient tout à fait effacés; les malades meurent autant par intoxication par la morphine que par intoxication par la scopolamine.

Les chirurgiens qui ont administré de pareilles doses ne paraissent pas avoir conscience de la toxicité de la morphine, et ils devraient se souvenir que des médecins, et non des moindres, considèrent une dose de 1 centigramme de morphine comme dose forte pouvant déterminer des accidents chez certains individus.

En ce qui concerne la scopolamine, même employée à des doses de 2 à 5 dixièmes de milligramme, elle a souvent donné lieu à des phénomènes secondaires toxiques tels que sécheresse de la bouche, vertiges, céphalée, trouble de la vue, faiblesse musculaire.

Il faut donc considérer qu'une dose de 5 dixièmes de milligramme de bromhydrate de scopolamine administrée en une seule fois peut fort bien constituer une dose toxique, mais est certainement une dose dangereuse à employer.

CONCLUSIONS

La scopolamine est un alcaloïde bien défini et bien distinct de l'atropine, dont elle n'est pas un isomère ; elle en diffère par sa formule brute, tout en possédant un noyau analogue.

Elle s'emploie à l'état de bromhydrate de scopolamine, corps stable bien cristallisé, fondant après dessiccation à 191°.

Les sels de scopolamine commerciaux sont souvent impurs, d'activité physiologique et de toxicité variables.

L'action pharmacodynamique de la scopolamine est fort voisine de celle de l'atropine ; elle en diffère par un certain nombre de points et en particulier par une toxicité de beaucoup supérieure.

La scopolamine devrait être administrée à la dose de 1 dixième de milligramme à 5 dixièmes de milligramme au maximum par jour.

Une dose de 5 dixièmes de milligramme injectée en une seule fois constitue une dose dangereuse et si les chirurgiens

giens ont eu des accidents à la suite de l'emploi de cette substance, ils le doivent à ce fait qu'ils ont injecté des doses beaucoup trop fortes de ce médicament, qui n'est pas toujours identique à lui-même.

VU : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
G. POUCHET.

VU : LE DOYEN,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
L. LIARD.

IMPRIMERIE F. DEVERDUN, BUZANÇAIS (INDRE)

